

for 145

1/1 PLUSPAT - (C) QUESTEL·ORBIT·image

PN - JP2002365299 A 20021218 [JP2002365299]

TI - (A) BIO CHIP

PA - (A) YOKOGAWA ELECTRIC CORP

IN - (A) TANAAMI TAKEO

AP - JP2001176712 20010612 [***2001JP-0176712***]

PR - JP2001176712 20010612 [2001JP-0176712]

STG - (A) Doc. Laid open to publ. Inspec.

AB - PROBLEM TO BE SOLVED: To implement a biochip of simple operation and an inexpensive constitution and capable of preventing the possibility of contact with a solution due to improper operation.

- SOLUTION: The biochip is provided with an integrated structure in which a rubber plug attached in such a way as to seal an opening part and to be pierced with an injection needle, a collecting part for holding blood collected via the injection needle put through the plug, a pretreating part for extracting unknown samples from the blood, and a combining part for combining the extracted samples at the pretreating part with a plurality of previously prepared and known samples, are sequentially arranged from one end of a blood collecting bag formed in the shape of a flat bag through the use of a flexible material.

- COPYRIGHT: (C)2003,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-365299

(P2002-365299A)

(43)公開日 平成14年12月18日(2002.12.18)

(51)Int.Cl.⁷
G 0 1 N 33/566
A 6 1 B 5/145
C 1 2 M 1/00
C 1 2 N 15/09
G 0 1 N 21/78

識別記号

F I
G 0 1 N 33/566
C 1 2 M 1/00
G 0 1 N 21/78
31/22
33/48

テマコト[®](参考)
2 G 0 4 2
A 2 G 0 4 5
C 2 G 0 5 4
1 2 1 P 4 B 0 2 4
B 4 B 0 2 9

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-176712(P2001-176712)

(22)出願日 平成13年6月12日(2001.6.12)

(71)出願人 000006507
横河電機株式会社
東京都武蔵野市中町2丁目9番32号

(72)発明者 田名網 健雄
東京都武蔵野市中町2丁目9番32号 横河
電機株式会社内

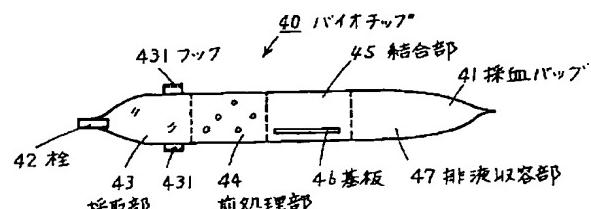
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 バイオチップ

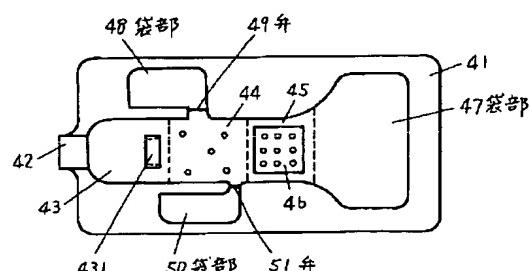
(57)【要約】

【課題】誤操作により溶液に接触する危険性が未然に防止でき、また操作が簡単でしかも安価な構成のバイオチップを実現する。

【解決手段】可撓性の材料を用いて偏平な袋状に形成された採血バッグの一端から順に、開口部を密封するよう取り付けられ注射針が穿刺されるゴム状の栓と、この栓に穿刺された注射針を介して採取された血液を保持する採取部と、この血液から未知の試料を抽出する前処理部と、予め用意された複数の既知の試料に前記前処理部で抽出した試料を結合させる結合部が配置されてなる一体型の構造とする。



(a)



(b)

【特許請求の範囲】

【請求項1】可撓性の材料を用いて偏平な袋状に形成された採血バッグの一端から順に、開口部を密封するように取り付けられ注射針が穿刺されるゴム状の栓と、この栓に穿刺された注射針を介して採取された血液を保持する採取部と、この血液から未知の試料を抽出する前処理部と、予め用意された複数の既知の試料に前記前処理部で抽出した試料を結合させる結合部が配置されてなるバイオチップ。

【請求項2】前記採血バッグの少なくとも基板が配置される部分は、励起光や蛍光に対して透明な材料で形成されたことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ。

【請求項3】前記採取部から前処理部に向かって採血バッグを押しつぶして行くことにより、採取部に採取された血液が前処理部に送り込まれ、さらに前処理が施された血液が前記基板に送り込まれるように形成されたことを特徴とする請求項1または2記載のバイオチップ。

【請求項4】前記前処理部は、前記採取部の血液からDNAまたはRNAまたは蛋白を試料として抽出することを特徴とする請求項1～3記載のバイオチップ。

【請求項5】前記前処理部の脇にはこの前処理部とつながる袋部が形成され、この袋部には前処理用の溶液が充填されると共に前処理部とつながる接合部には弁が形成され、袋部を押しつぶして溶液に圧力をかけると前記弁が開き袋部の溶液が前処理部に送り込まれるように形成されたことを特徴とする請求項1～4記載のバイオチップ。

【請求項6】前記袋部は複数個配置されると共にそれぞれ配置位置が異なり、採血バッグを押しつぶして行くとき各袋部からの溶液が時間差をもって前処理部に流入するように形成されたことを特徴とする請求項5記載のバイオチップ。

【請求項7】前記採血バックは、バッグ全幅にわたって同時に押しつぶされるかまたは複数箇所が個別に押しつぶされて血液あるいは溶液が送られるようにしたことを特徴とする請求項6記載のバイオチップ。

【請求項8】前記採血バッグの奥には廃液を溜める袋部が形成されてなることを特徴とする請求項1～7記載のバイオチップ。

【請求項9】前記採血バッグの採取部は、採血時に採取部の膜を外側に引っ張って膨らませるための手段を備えたことを特徴とする請求項1～8記載のバイオチップ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、DNAやRNA、蛋白等の検査のためのバイオチップに関し、特に安全性が高く検査コストの低減が可能なバイオチップに関するものである。

【0002】

【従来の技術】バイオチップによるDNA等の検査方法

は従来よりよく知られている。図5に、ハイブリダイズされたDNAチップをバイオチップ読取装置により走査して未知のDNAの配列を読取る従来装置の一例を示す。

05 【0003】この装置では、バイオチップ読取装置20により、バイオチップ10内のハイブリダイズされたDNAチップに励起光を照射すると共に、蛍光標識から発生する蛍光を読取って、未知のDNAの配列等を検出する。なお、容器11は前記励起光や蛍光に対して透明な10材質で形成されている。

【0004】この場合のバイオチップ10は、図6に示すように容器11内に、多数の既知のDNAチップCLをアレイ状に配置した基板12を格納したものである。このバイオチップ10は読取操作前に、図7に示すよう15に導入口13より予め蛍光標識を付着した未知のDNA断片を含む溶液15をスポット等の溶液導入手段14を用いて注入し、既知のDNAチップとハイブリダイズさせておく。

【0005】しかしながら、検査対象の試料である血液20等はHIV等のウイルスに汚染されていることがあり、安全性のために注射器等の医療器具は使い捨て式の器具を用いるようになっている。これに対して図7に示すような溶液の導入方式では溶液導入手段14から容器11への溶液の移し替え作業が行われるため、誤操作により25溶液に接触してHIV等に感染するという危険性がある。また、使い捨てにより廃棄する医療器具も注射器や、前処理に用いた器具、溶液導入手段、DNAチップ等と多くなり、検査コストが高くなるという問題がある。

30 【0006】本願出願人が出願した特願平2000-044384号「バイオチップ」には、この点が解決され、安全性が高く検査コストの低減が可能なバイオチップが記載されている。このバイオチップは図8に示すような構造である。採血管31は従来のスピツ管の代わりに注射器に挿入されて採血を行なうもので、励起光や蛍光に対して透明な固体材料で円筒状に形成されている。この採血管31の開口部はその中央部に針が穿刺されるゴム栓32で封止され、採血管31全体は負圧になっている。

40 【0007】針を介して採取された血液は、一旦採取部33に保持された後、前処理部34に導かれて前処理が施される。前処理は、例えば血液からリンパ球を分離し、分離されたリンパ球からDNAを抽出し、抽出したDNAに蛍光標識を付加する等の一連の処理である。

45 【0008】採血管31の一端奥には、図5に示すのと同様な、既知のDNAがアレイ状に配置された基板35が収納されており、前処理部34から浸透して来るDNAと前記既知のDNAとのハイブリダイズが行われる。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、このよ

うなバイオチップは血液採取から前処理、ハイブリダイズ等が一貫して自動的に行われる利点はあるものの、固い採血管が必要で高価であることや、負圧にするための空気吸引ポンプ等が必要で全体として高価になるという問題がある。

【0010】本発明の目的は、上記の課題を解決するもので、誤操作により溶液に接触する危険性が未然に防止でき、また操作が簡単でしかも安価な構成のバイオチップを提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】このような目的を達成するために、請求項1の発明では、可撓性の材料を用いて偏平な袋状に形成された採血バッグの一端から順に、開口部を密封するように取り付けられ注射針が穿刺されるゴム状の栓と、この栓に穿刺された注射針を介して採取された血液を保持する採取部と、この血液から未知の試料を抽出する前処理部と、予め用意された複数の既知の試料に前記前処理部で抽出した試料を結合させる結合部が配置されてなる一体型の構造としたことを特徴とする。

【0012】このような構成によれば、採血バッグは安価な材料で作製できるため従来よりも安価になり、また従来は血液を吸い込むためにポンプ等を必要としたが本発明ではそれを必要としないので、全体として安価なバイオチップを実現することができる。

【0013】この場合、採血バッグは、請求項2のように少なくとも基板が配置される部分を励起光や蛍光に対して透明な材料で形成し、ハイブリダイズした未知の試料が蛍光観察ができるようになる。

【0014】また、採血バッグは、請求項3のように、採取部から前処理部に向かって採血バッグを押しつぶして行くことにより、採取部に採取された血液が前処理部に送り込まれ、さらに前処理が施された血液が前記基板に送り込まれるように形成する。

【0015】前処理部では、請求項4のように、採取部の血液からDNAまたはRNAまたは蛋白を試料として抽出する。また、前処理部には、請求項5のように、その脇にこの前処理部とつながる袋部が形成され、この袋部には前処理用の溶液が充填されると共に前処理部とつながる接合部には弁が形成され、袋部を押しつぶして溶液に圧力をかけると前記弁が開き袋部の溶液が前処理部に送り込まれるようにする。これにより、簡単な操作で溶液を前処理部に注入することができる。

【0016】この場合、溶液の入った袋を、請求項6のように複数個配置し、しかもその配置位置を異ならせておき、採血バッグを押しつぶして行くとき各袋部からの溶液が時間差をもって前処理部に流入するように形成することもできる。これにより、前処理部での時間差処理が簡単に実現できる。

【0017】また、採血バックは、請求項7のように、

バッグ全幅にわたって同時に押しつぶして行くかまたは複数箇所を個別に押しつぶして行くかして血液あるいは溶液を送ることができるように形成する。このような構成によれば、血液や溶液の送出時点を適宜に変えることができる。

【0018】採血バッグは、請求項8のように、その奥に袋部を形成しそこに廃液を溜めておくことができる。これにより、廃液が外部に漏れ出ることもなく、溶液に接触してHIV等に感染するという危険性もない。

10 【0019】また、採取部には、請求項9のように、採取時に採取部の膜を外側に引っ張って膨らませるための手段を備えておく。この手段を使って採取部を負圧にすることにより採血が可能となる。

【0020】

15 【発明の実施の形態】以下図面を用いて本発明を詳しく説明する。図1は本発明に係るバイオチップの一実施例を示す構成図である。同図(a)は側面図(断面図)、同図(b)は平面図である。図8に示す採血管31が固い材料で円筒状に形成されたものであるのに対し、本発明のバイオチップ40は可撓性に富み励起光や蛍光に対して透明な材料により偏平な密封状のバッグ型に形成されたものである。

20 【0021】この採血バッグ41は、図1(b)の平面図に示すように、外形が四角状であって、その周辺部は密封状に接合され、中央部は魚形状の袋になっている。魚の口に相当するバッグの開口部は栓42で密封されている。この栓42はゴム状の材質で形成されており、採血時には注射針がここに刺し通される。採血後注射針を抜くとその針孔は直ちに塞がり、採取した血液が外部へ漏れることはない。

25 【0022】採血バッグ41はこの栓42から奥に向かって順に、採取部43、前処理部44、結合部45、廃液収容部47が形成されている。採取部43には採血した血液が保存される。採取部43の膜の表面と裏面にはそれぞれフック431が形成されており、採血時にはこのフック431に掛合した掛け部材を外側に引っ張って採取部43を膨らませるようにする。

30 【0023】前処理部44では、採取した血液から対象の未知の試料を抽出する処理を行なう。結合部45は、既知の試料(ここではDNAとする)を複数個アレイ状に配置した基板46を備え、前処理部44で抽出した試料をこの既知の試料に相補的に結合させることができるようになっている。廃液収容部47は、前処理部44および結合部45から押し出された不要な溶液を溜めるために設けられた袋部分であり、その袋は初期状態では圧縮されている。

35 【0024】前処理部44の両脇には背びれと腹びれに相当するような袋部48と50が魚の背びれと腹びれとはそれぞれ逆向きの関係で形成されている。この袋部48、50には、血液から未知の試料(DNA、RNAあ

るいは蛋白等)を抽出するために必要な溶液がそれぞれ封入されている。袋部48、50と前処理部44との接続部分(細い通路)には隔壁用の弁49、51が形成されていて、袋部の溶液の圧力が高くなると破れるように形成されている。

【0025】このように形成された採血バッグ41の使用方法および動作を図2を参照して説明する。図2は注射器100と採血バッグ41の結合部分の構成図である。

【0026】注射器100は、注射針101とキャップ102と掛合部材103から構成されている。注射針101はキャップ102を貫通するように取付けられており、キャップ102の開口側に突出した注射針101の長さは、採血バッグ41をキャップ102の開口側から挿入したときに採血バッグ41の栓42を貫通できる程度の長さになっている。

【0027】掛合部材103は採血バッグ41の採取部43を拡張させるためのもので、可撓性の材料で形成されている。掛合部材103の一端はキャップ102に固定されており、また他端部には採血バッグ41の採取部43のフック431に掛合する掛合部(図示せず)が形成されている。掛合部は周知の手段が適用できる。なお、注射器100に採血バッグ41を装着すると自動的に掛合部材がフック431に掛合するようになっている。

【0028】このような注射器100の針101を被験者の腕に刺し、採取部43内が負圧になるように掛合部材103を徐々に開いて血液を採取部43内に採取する。採血後は採血バッグ41を注射器100から取り外し、その後注射器100を被験者の腕から抜去する。

【0029】このようにして採血した後は、採血バッグ41を図3に示すように回転するローラ61、62に挟んで採取部43から前処理部44の方へ押しつぶしていく。ローラ61、62は、その軸方向の長さが採血バッグ41の幅よりも長くなっていて、採血バッグ41の全幅を一様に圧接する。なお、ローラ61、62の駆動機構については周知のものであると共に説明を簡潔のために、ここでは図示を省略してある。

【0030】ローラ61、62の回転により採取血液は前処理部44へ押しやられる。ローラ61、62の位置が進み、袋部48を押しつぶし始めると、袋部48内の圧力が上昇して弁49が破れる。弁49が破れると、袋部48内の溶液が前処理部44に流れ込んでその溶液による所定の処理が行なわれる。続いて、袋部50もローラ61、62により押しつぶされると、同様に弁51が破れて袋部50内の溶液が前処理部44内に流れ込んで所定の処理が行なわれる。

【0031】したがって、袋部の取付け位置をずらせておくことにより容易に時間差処理を行なわせることができる。すなわち、血液からリンパ球を分離し、分離した

リンパ球からDNAを抽出する処理と、抽出したDNAに蛍光標識を付加する処理等を時間的にずらせて行なわせることができる。

【0032】前処理部44での処理が終了すれば、続いてローラ61、62を回転させる。これにより、処理された血液が結合部45へ送られ、基板46に配置された既知のDNAチップとのハイブリダイズが行われる。なお、前処理部44から押し出された余分な血液や溶液は廃液収容部47に溜まる。ハイブリダイズの行われたDNAチップは従来と同様にバイオチップ読み出し装置(図示せず)により読み出される。

【0033】このように、血液採取から、前処理、ハイブリダイズまでの処理が一貫して密閉の採血バッグ内で行われ、誤操作により溶液に接触するような事故も未然に防ぐことができる。また、このような採血バックは柔軟な可撓性の安価な材料で容易に作製されるので、安価なバイオチップを容易に実現することもできる。

【0034】なお、本発明は、上記実施例に限定されることなく、その本質から逸脱しない範囲で更に多くの変更、変形をも含むものである。

【0035】例えば、ローラは上記実施例の形に限定されるものではなく、図4に示すように中央部と、背びれ、腹びれ相当部分用の3つのローラ71、72、73に分離し、しかも各位置を適宜ずらせて配置しても構わない。このような分離・配置とすると、より複雑な時間差処理も容易に可能となる。

【0036】また、実施例では試料としてDNAを例にとり、前処理部でDNAを抽出する場合を説明したが、試料としてはDNAに限らず、RNAや蛋白等であっても構わない。

【0037】また、採取部43の膜と注射器100の掛合部材103との掛け方は、上記実施例に限定されず、例えば接着剤により採取部43の膜と掛け部材103を接着する方式等を適用することもできる。

【0038】

【発明の効果】以上説明したように本発明によれば次のような効果がある。

(1) 密封状の採血バック内で、採取部への血液保存、血液の前処理、ハイブリダイズ処理を一貫して行なうことができ、処理中に血液が外部に漏れ、血液に接触する危険性も未然に防止できる。

【0039】(2) 採血バッグは安価な材料を使用できるため、従来のものより安価なバイオチップを容易に作製できる。

【0040】(3) ローラ等により採血バッグを端から押しつぶしていくだけで、試料を前処理部やハイブリダイズ処理部へ簡単に送り込むことができ、従来のように試料を移行させるために空気吸引のポンプ等の複雑な機構は必要としない。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係るバイオチップの一実施例を示す構成図である。

【図2】注射器と採血バッグの結合部の構成図である。

【図3】バイオチップの操作方法を示す説明図である。

【図4】本発明の他の実施例図である。

【図5】従来のバイオチップの一例を示す構成図である。

【図6】図5のバイオチップの平面図である。

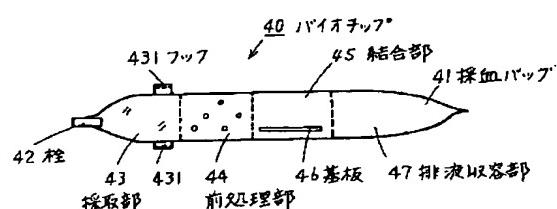
【図7】従来のバイオチップへの溶液の注入法を示す説明図である。

【図8】従来の他のバイオチップの一例を示す構成図である。

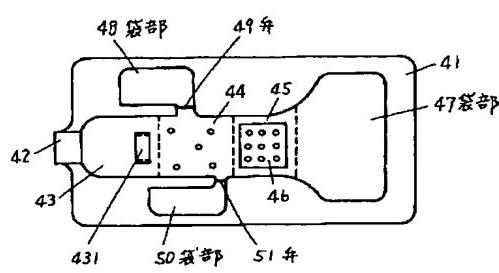
【符号の説明】

- 40 バイオチップ
- 41 採血バッグ
- 42 栓
- 05 43 採取部
- 44 前処理部
- 45 結合部
- 46 基板
- 47 廃液収容部
- 10 48, 50 袋部
- 49, 51 弁
- 61, 62, 71, 72, 73 ローラ

【図1】

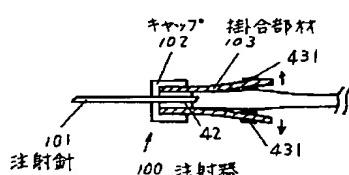


(a)

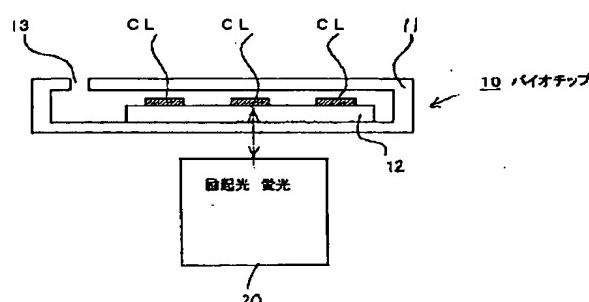


(b)

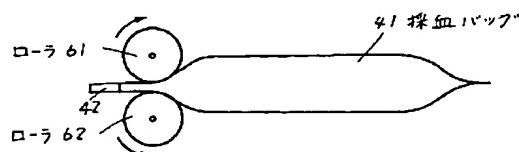
【図2】



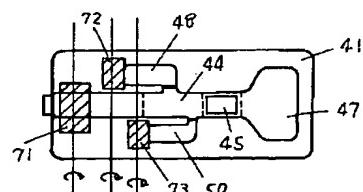
【図5】



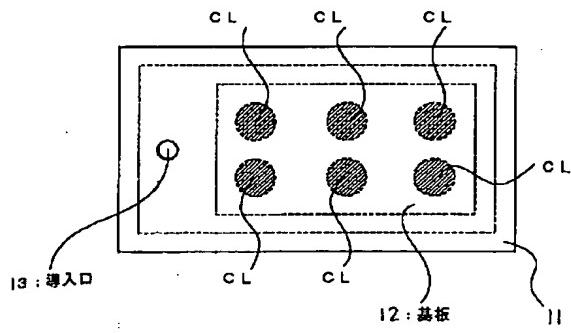
【図3】



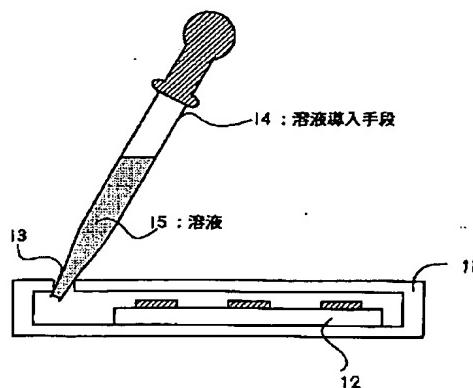
【図4】



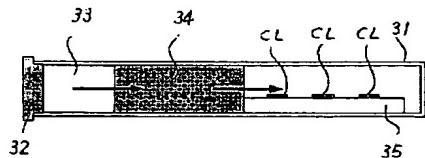
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マコ-ド(参考) |
|---------------------------|-------|---------------|-------------|
| G 0 1 N 31/22 | 1 2 1 | G 0 1 N 33/49 | Z 4 C 0 3 8 |
| 33/48 | | 33/53 | M |
| 33/49 | | 37/00 | 1 0 2 |
| 33/53 | | A 6 1 B 5/14 | 3 1 0 |
| 37/00 | 1 0 2 | C 1 2 N 15/00 | F |

F ターム(参考) 2G042 AA01 BD18 BD20 CA10 CB03
DA08 FA11 FB05 GA02 HA02 35
HA07
2G045 AA13 CA25 DA12 DA13 DA14
DA36 FA29 FB02 HA06 HA09
HA13 HA14
2G054 AA07 AB07 CA22 CA23 CE02 40
EA03 FA06 FA21 FA50 GA04
GB02 GE07
4B024 AA11 CA01 HA14
4B029 AA23 BB20 FA15
4C038 KK00 KL00 KL01 KM00 KX01 45
KY01 KY04 TA04 UG03 UG10